

132

BEST AVAILABLE COPY

昭和四十三年十一月  
日本化学会

# 日本化学雑誌

— Nippon Kagaku Zasshi —

46.11.17

Vol. 90 No. 10 1969

— 総合論文 —

溶媒抽出法による溶液内の化学平衡の研究 ..... 関根達也 951



— 一般論文 —

- 不均一系高分子溶液の拡散曲線における濃度依存性の取り扱い・金子信政・石田真一郎・水野斌也・田村陽子 984
- 原子状酸素による銀の酸化 ..... 朝倉祐次 987
- 高分子多価カルボン酸の金属塩の吸収スペクトルとその光照射による変化・小西義昭・羽田 宏・田村幹雄 992
- 寒天ゲルのレオロジー的性質の pH 依存性 ..... 渡瀬峰男・荒川 泓 996
- ポリ(メタクリル酸ジエチルアミノエチル)塩水溶液の粘度 ..... 桜井雅男・小松 剛・中川鶴太郎 1001
- 拡張 Hückel 分子軌道法によるアリル転位反応性の計算 ..... 藤本 博・大場 宏・福井謙一 1005
- N-t-ブチルアセトアミド加水分解の速度論的研究 ..... 斎宮英紀・寺沢誠司 1012
- ジオキサン水溶液中における酢酸エチル、ジエトキシメタンおよび酢酸 t-ブチルの  
酸加水分解に対する圧力効果 ..... 斎宮英紀・松田文一・寺沢誠司 1016
- 非イオン界面活性剤の乳化作用におよぼす温度および親水基鎖長の影響 ..... 斎藤 博 1020
- モリブデン酸ナトリウムによるプルトニウム(IV)の沈殿 ..... 渡辺賢寿 室村忠純 1025
- ガスクロマトグラフィーによる硫酸根およびスルホン基の簡易定量法 ..... 伊藤 進・原 正 1027
- 置換ベンゾイルイソシアナートとエポキシド類との反応 ..... 柘植乙彦・伊藤 正・阪井加津子 1031
- ジキサントゲン酸、キサントゲン酸チオ無水物、キサントゲン酸 S-エトキシカルボニルと  
第三アミンとの反応 ..... 吉田 弘 1036

— 次頁へ続く —

日 本 化 学 会

## 特許庁文献 70- 1194

*N*-(クロルベンゾイルアミノアルキル)ピペリジン類および *N*-(クロルチオベンゾイルアミノアルキル)ピペリジン類の合成<sup>\*1, \*2</sup>

(昭和44年6月27日受理)

去来川 覚三・広瀬 拓治・伏崎 弥三郎<sup>\*3</sup>

## 1 緒 言

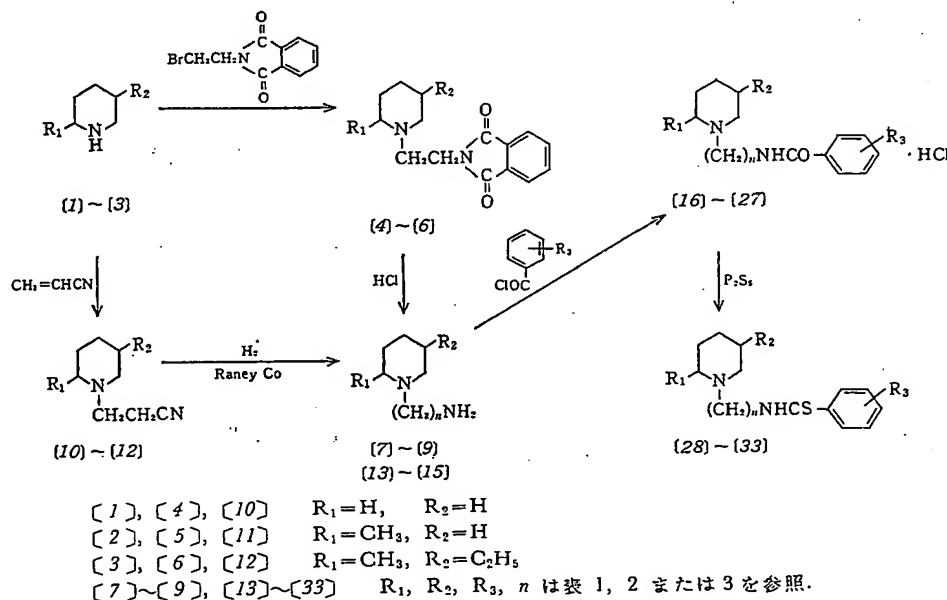
近年、ベンゼン環にクロル原子を有する数種の *N*-(ベンゾイルアミノアルキル)ピペリジン誘導体<sup>1)</sup>が合成され、これらの化合物は有用な薬理作用を有することが明らかにされている。著者はさらにベンゼン環にニトロ基、アミノ基あるいはクロル原子をもつ連の *N*-(ベンゾイルオキシアルキル)ピペリジン類<sup>2)</sup>を合成したが、これらの化合物のうちでベンゼン環の2,3-位にクロル原子を有する化合物が顕著な薬理作用を示すことが明らかとなった。そこで本報においては、これらのエステル結合のかわりにアミド結合あるいはチオアミド結合を有する *N*-(クロルベンゾイルアミノアルキル)ピペリジン類および *N*-(クロルチオベンゾイルアミノアルキル)ピペリジン類の合成を試みた。

すなわち、ピペリジン<sup>[1]</sup>、2-メチルピペリジン<sup>[2]</sup>および2-メチル-5-エチルピペリジン<sup>[3]</sup>と *N*-(2-ブロムエチル)フタルイミドとの反応によってえられる *N*-(2-フタルイミドエチル)ピペリジン類<sup>[4]~[6]</sup>に濃塩酸を加えて加熱還流したのち、加水分解を行なって *N*-(2-アミノエチル)ピペリジン類<sup>[7]~[9]</sup>を合成した。また、*N*-(3-アミノプロピル)ピペリジン類<sup>[13]~[15]</sup>

は既報<sup>2)</sup>と同様にして、相当する *N*-(2-シアノエチル)ピペリジン類<sup>[10]~[12]</sup>の還元によって合成した。えられたアミノ誘導体の種類、沸点および屈折率を表1に示す。つぎに、これらのアミノ類<sup>[7]~[9]</sup>、<sup>[13]~[15]</sup>と芳香族酸塩化物とをベンゼン溶媒中2時間加熱還流して相当する *N*-(クロルベンゾイルアミノアルキル)ピペリジン類<sup>[16]~[27]</sup>を56~97%の収率でえた。芳香族酸塩化物としては塩化2,3-および3,4-ジクロルベンゾイルを使用し、えられた生成物の種類、融点、収率ならびに元素分析値を表2に示した。これらの化合物については赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトルおよび元素分析によって確認した。つぎに、*N*-(ベンゾイルアミノアルキル)ピペリジン類<sup>[16]~[18]</sup>および<sup>[22]~[24]</sup>を遊離塩基としたのち、ピリジン溶媒中で五硫化リンを加えて1~3時間加熱還流して14~43%の収率で *N*-(チオベンゾイルアミノアルキル)ピペリジン類<sup>[28]~[33]</sup>を遊離塩基として単離した。えられた生成物の種類、融点、収率ならびに元素分析値を表3に示す。

## 2 実 験

## 2.1 試 料



\*1 この報文を“アルデヒドコリジン誘導体(第17報)”とする。

\*2 前報(第16報)、去来川覚三、故川合昌路、戸井康雄、伏崎弥三郎、日化、90、419(1969)。

\*3 Kakuzo ISAGAWA, Takuji HIROSE, Yasaburo FUSHIZAKI 大阪府立大学工学部応用化学教室、堺市百舌鳥梅町

1) U. S. P., 3,342,679(1967)。

2) 去来川覚三、故川合昌路、吉田淑則、伏崎弥三郎、日化、88、550(1967)。

3) 去来川覚三、広瀬拓治、伏崎弥三郎、日化、89、1090(1968)。

4) 去来川覚三、川合昌路、吉田淑則、伏崎弥三郎、日化、87、1349(1966)。

BEST AVAILABLE COPY

表 1 *N*-( $\omega$ -アミノアルキル)ピペリジン類の性質および収率

化合物番号	$R_1$	$R_2$	$n$	沸 点 (°C/mmHg)	屈折率 ( $n_D^{20}$ )	収率 (%)
[7]	H	H	2	68~69/11 <sup>a)</sup>	1.4803	44.2
[8]	CH <sub>3</sub>	H	2	65~66/12 <sup>b)</sup>	1.4809	43.9
[9]	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	82~83/9	1.4731	61.2
[13]	H	H	3	84~86/14	1.4711	84.0
[14]	CH <sub>3</sub>	H	3	96~97/15	1.4842	86.4
[15]	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	120~121/15	1.4674	85.0

注 a) 引用文献 5) を参照. b) 引用文献 6) を参照.

ピペリジン類: 既報<sup>5)</sup>と同じものを使用した.

*N*-(2-ブロムエチル)フタルイミド: 文献記載の方法<sup>7)</sup>で合成した.

## 2.2 *N*-(2-アミノエチル)ピペリジン類

*N*-(2-ブロムエチル)フタルイミド 6g (0.024 mol) を 30 ml のキシレンに溶かして 2-メチルピペリジン[2] 4.76g (0.048 mol) を加え, 10 時間加熱還流する. 反応終了後析出した固体をろ別してロ液からキシレンを留去してえられる褐色油状物に 3 ml の水と 7 ml の 12N 塩酸を加えて 6 時間加熱還流する. 反応終了後生成する固体をろ別して, ロ液を濃縮乾固すると黄褐色油状物がえられる. この油状物に 50% 水酸化カリウム水溶液を加えてアルカリ性にしたのちベンゼンで抽出する. 抽出液を水酸化カリウムで乾燥後ベンゼンを留去してえられる残留物を減圧蒸留すると bp<sub>12</sub> 65~66°C の *N*-(2-アミノエチル)-2-メチルピペリジン[8] がえられる.

同様に[1]および[3]からそれぞれ *N*-(2-アミノエチル)ピペリジン[7], *N*-(2-アミノエチル)-2-メチル-5-エチルピペリジン[9]がえられる.

表 3 *N*-(クロルチオベンゾイルアミノアルキル)ピペリジンの種類, 性質および分析値

化合物番号	$R_1$	$R_2$	$n$	融 点 (°C)	収率 (%)	分析値 (%)		
						C	H	N
[28]	H	H	2	81~82	42.6	52.69	6.08	8.70
[29]	CH <sub>3</sub>	H	2	104~105	22.2	53.97	6.17	8.64
[30]	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	67~68	13.7	56.63	7.02	7.92
[31]	H	H	3	90.5~91.5	15.1	54.30	6.13	8.76
[32]	CH <sub>3</sub>	H	3	94~95	34.1	55.59	6.49	7.94
[33]	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	104~105	16.5	57.86	7.09	7.69

## 2.3 *N*-(3-アミノプロピル)ピペリジン類

既報<sup>5)</sup>の方法にしたがって, 表 1 に示す化合物[13], [14]および[15]を合成した.

## 2.4 *N*-(アミノアルキル)ピペリジン類と芳香族塩化物との反応

*N*-(アミノアルキル)ピペリジン類[7]~[9]あるいは[13]~[15]と等モルの芳香族塩化物とをベンゼンに溶かして 2 時間加熱還流すると白色固体が生成する. 反応終了後, 反応混合物を冷却したのち析出する固体をろ過して, この固体を適当な溶媒から再結晶すると *N*-(クロルベンゾイルアミノアルキル)ピペリジン類の塩酸塩が白色結晶としてえられる.

## 2.5 *N*-[3-(2,3-ジクロルチオベンゾイルアミノ)プロピル]ピペリジン

*N*-[3-(2,3-ジクロルベンゾイルアミノ)プロピル]ピペリジン塩酸塩 2.68g (0.0076 mol) を水 20 ml に溶解し, 10% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にしたのちエーテルで抽出する. 抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去すると淡黄色油状物 2.06g がえられる. この油状物を 12 ml のピリジンに溶

表 2 *N*-(クロルベンゾイルアミノアルキル)ピペリジン塩酸塩の種類, 性質および分析値

化合物番号	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$n$	融点(°C)	収率(%)	分析値 (%)		
							C	H	N
[16]	H	H	2,3-diCl	2	147~149	70.9	49.61	5.91	8.02
[17]	CH <sub>3</sub>	H	2,3-diCl	2	190~191	93.0	51.53	6.21	8.07
[18]	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3-diCl	2	142~143	71.2	53.82	6.93	7.40
[19]	H	H	3,4-diCl	2	212~213	86.1	49.87	5.84	8.29
[20]	CH <sub>3</sub>	H	3,4-diCl	2	171~172	93.8	51.29	6.27	7.95
[21]	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,4-diCl	2	144~145	78.9	53.72	6.90	7.47
[22]	H	H	2,3-diCl	3	172~173	85.5	51.52	6.11	7.73
[23]	CH <sub>3</sub>	H	2,3-diCl	3	158~159	82.2	52.38	6.39	7.54
[24]	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2,3-diCl	3	143~144	76.3	54.68	6.95	7.14
[25]	H	H	3,4-diCl	3	140~142	96.6	51.36	6.21	7.83
[26]	CH <sub>3</sub>	H	3,4-diCl	3	149~150	93.0	52.36	6.61	7.67
[27]	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,4-diCl	3	163~164	55.9	54.91	7.21	7.26

5) Beilstein, Bd XX, S. 67(1935).

6) Beilstein, Bd XX, S. 68(1935).

7) "Organic Syntheses", (1948) Coll. Vol., 1, p. 119.

BEST AVAILABLE COPY

解した溶液に、五硫化リン 1.16 g を加えて 1.5 時間加熱還流する。反応終了後室温まで冷却したのち 150 ml の水中に投入して析出する黄色固体をろ過する。この固体をクロロホルムに溶かし、活性アルミナを充填したクロマトカラムに通して溶出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を留去すると黄色油状物が残留する。この油状物に少量の *n*-ヘキサンを加えて結晶化し

たのち、*n*-ヘキサンから再結晶すると *N*-[3-(2,3-ジクロルチオベンゾイルアミノ)プロピル]ピペリジンの淡黄色柱状結晶 0.38 g がえられる。

その他の *N*-(2,3-ジクロルチオベンゾイルアミノアルキル)ピペリジン類〔28〕～〔30〕,〔32〕および〔33〕も同様の方法で合成した。

## ルテノセンの *o*-ヒドロキシベンゾイル化

(昭和 44 年 7 月 2 日 受理)

鹿島 長次・小林 隆一郎・杉山 登<sup>\*</sup>

### 1 緒 言

Nesmeyanov ら<sup>1)</sup>はフェロセンのサリチル酸クロリドによるサリチロイル化により収率 22% で *o*-ヒドロキシベンゾイル-フェロセン(以下 HBF と略記する)をえた。また Schaaf<sup>2)</sup>はフェロセンと *o*-メトキシ安息香酸クロリドから収率 45% で *o*-メトキシベンゾイル-フェロセン(以下 MBF と略記する)をえ、さらにこれらの塩化アルミニウムによる脱メチルで収率 43% で HBF をえた。

ところが *o*-メトキシベンゾイル-ルテノセン(以下 MBR と略記する)と *o*-ヒドロキシベンゾイル-ルテノセン(以下 HBR と略記する)の合成に関する報告は見あたらない。著者らはルテノセンと *o*-メトキシ安息香酸クロリドを塩化アルミニウムの存在下で反応させたところ MBR と HBR をえ、そのさい条件により両者の収率が調節できることを見いだしたのでここに報告する。

### 2 結果と考察

Rausch ら<sup>3)</sup>はルテノセンのベンゾイル化にさいし、ルテノセンと酸クロリドのモル比が 1:1 の場合より 1:3 の場合の方がケトンの収率がよいと報告しているので、著者らはその比に 1:*n* (*n*≥3)を選んだ。

Ullmann ら<sup>4)</sup>はベンゼンの *o*-メトキシ安息香酸クロリドによるアシル化のさい、収率 46% で直接 *o*-ヒドロキシベンゾフェノン(以下 HBB と略記する)をえており、Graebe ら<sup>5)</sup>はこのさい、メチル基が遊離の塩酸あるいは塩化アルミニウムにより完全に脱離されると報告している。そこで酸クロリドに対する塩化アルミニウムのモル比を変え、MBR と HBR の収率を検討した。また

同時に酸クロリドとルテノセンの混合物に塩化アルミニウムを後から徐々に加えていく方法(A法)と、酸クロリドに塩化アルミニウムをはじめから加えておきルテノセンを後から加える方法(B法)につき両物質の収率を検討した。結果は表 1, 表 2 に示してある。

表 1 A法による反応物質のモル比と収率(%)の関係

実験番号	1	2	3	4	5の 1:3:3 ↓ 1:3:6 ↓ 1:3:12
モル比(メタロセン: 酸クロリド: 塩化アルミニウム)	1:3:3	1:3:6	1:3:12	1:6:6	1:3:12
ルテノセン	MBR 18 HBR 0 全収率 18	12 6 18	0 13 13	21 0 21	2 15 17
フェロセン	MBF 43 HBF 0 全収率 43		0 27 27		

注 a) モル比 1:3:3 で 24 時間反応後、さらに塩化アルミニウムを 3 の割合で加え、同時間反応させ、さらに 6 の割合で塩化アルミニウムを加え、同時間反応させた結果。

表 2 B法による反応物質のモル比と収率(%)の関係

実験番号	1'	2'	3'
モル比(メタロセン:酸クロリド: 塩化アルミニウム)	1:3:3	1:3:6	1:3:12
ルテノセン	MBR 38 HBR 0 全収率 38	12 2 14	0 12 12

まず反応物質のモル比(メタロセン:*o*-メトキシ安息香酸クロリド:塩化アルミニウム;以下これにならう)によって生成物の収率がかなり影響を受けることが明らかになった。すなわち A 法ではモル比 1:6:6 の方がモル比 1:3:3 よりも MBR の収率は高かった。また B 法でモル比 1:3:3 のとき、A 法のモル比 1:6:6 のときよりも高い収率を示すにもかかわらず、このとき HBR の収率が 0 であることは注目すべきことである。

以上の結果から、MBR あるいは HBR を合成するためにはつぎのような条件を選定することが適当と思われる。すなわち、MBR の合成には B 法によりモル比 1:*n*:*n* (*n*≥3)とすることが望ましく、この反応液にさらに塩化アルミニウムを加え、実験 5 (表 1)のようにして HBR の収率を上げることができる。

\*1 Choji KASHIMA, Ryuichiro KOBAYASHI, Noboru SUGIYAMA 東京教育大学理学部 化学教室, 東京都文京区大塚

- 1) A. N. Nesmeyanov, N. S. Kochetkova, V. D. Viskhevskaia, Y. N. Sheinker, L. B. Senyavina, M. I. Struchkova, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk*, 1962, 1990.
- 2) R. L. Schaaf, *J. Org. Chem.*, 27, 107(1962).
- 3) M. D. Rausch, E. D. Fisher, H. Grubert, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 76(1960).
- 4) F. Ullmann, I. Goldberg, *Ber.*, 35, 2811(1902).
- 5) C. Graebe, F. Ullmann, *ibid.*, 29, 824(1896).